

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

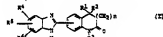


(51) Internationale Patentklassifikation <sup>5</sup> : C07D 403/04, A61K 31/415 C07D 401/04, 487/04	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 91/04974 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 18. April 1991 (18.04.91)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP90/01663 (22) Internationales Anmeldedatum: 4. Oktober 1990 (04.10.90) (30) Prioritätsdaten: P 39 32 953.4 3. Oktober 1989 (03.10.89) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BOEHRINGER MANNHEIM GMBH [DE/DE]; Sandhoferstr. 116, D-6800 Mannheim 31 (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): VON DER SAAL, Wolfgang [DE/DE]; Wachenbergstr. 9, D-6940 Weinheim (DE). ZILCH, Harald [DE/DE]; Alsenweg 24, D-6800 Mannheim 31 (DE). BÖHM, Erwin [DE/DE]; Hinterer Rindweg 37, D-6802 Ladenburg (DE).	(74) Anwälte: WEBER, Manfred usw.; Boehringer Mannheim GmbH, Sandhoferstr. 116, D-6800 Mannheim 31 (DE). (81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), CA, CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FI, FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, KR, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), NO, SE (europäisches Patent), SU, US.  Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.	

(54) Title: 2-BICYCLO-BENZIMIDAZOLES, PROCESS FOR THEIR PRODUCTION AND DRUGS CONTAINING SAID COMPOUNDS

(54) Bezeichnung: 2-BICYCLO-BENZIMIDAZOLE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL

(57) Abstract



Novel compounds of general formula (I), where: R<sup>1</sup> is a hydrogen atom, a C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl, or C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl group; R<sup>2</sup> is a C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl or cyan group, a carbonyl group substituted by a hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, amino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl amino, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl amino or hydrazino group; or R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> together are a C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkylidene or C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cycloalkylidene group; or R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> together form a C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> spiro ring with the carbon atom, with which they are bound; n may be 0 or 1; R<sup>3</sup> is a hydrogen atom, a C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl, benzyl, carboxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl oxycarbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl or Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl oxophosphinyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl group; and the residues R<sub>4</sub>-R<sub>6</sub> have the meanings given in the Description. The compounds of general formula (I) are used for the production of drugs. They inhibit both the aggregation of erythrocytes and that of thrombocytes in small concentrations. These properties render said substances suitable for the treatment of diseases, where erythrocyte and thrombocyte aggregation plays an important part in the pathogenesis.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft neue Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl- oder eine C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkylgruppe bedeutet, R<sup>2</sup> eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl- oder Cyangruppe, eine durch eine Hydroxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, Amino-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino- oder Hydrazinogruppe substituierte Carbonylgruppe bedeutet, oder R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen eine C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyliden- bzw. C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkylidengruppe darstellen, oder R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Spirocyclus bilden, n gleich 0 oder 1 sein kann, R<sup>3</sup> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl-, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-, Benzyl-, Carboxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyloxy-carbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl- oder Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyloxyphosphinyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylgruppe bedeutet, und die Reste R<sub>4</sub>-R<sub>6</sub> die in der Beschreibung definierten Bedeutungen besitzen. Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) dienen zur Herstellung von Arzneimitteln. Sie hemmen sowohl die Erythrozytenaggregation als auch die Thrombozytenaggregation in geringen Konzentrationen. Aufgrund dieser Eigenschaften sind diese Substanzen geeignet zur Behandlung von Krankheiten, bei denen in der Pathogenese die Erythrozyten- und Thrombozytenaggregation eine wichtige Rolle spielen.

# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

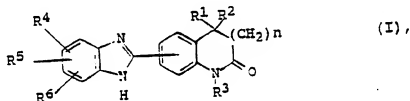
Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäß dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	ES	Spanien	MG	Madagaskar
AU	Australien	FI	Finnland	ML	Mali
BB	Barbados	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
BE	Belgien	GA	Gabon	MW	Malawi
BF	Burkina Faso	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BG	Bulgarien	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BJ	Benin	HU	Ungarn	RO	Rumänien
BR	Brasilien	IT	Italien	SD	Sudan
CA	Kanada	JP	Japan	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SN	Senegal
CG	Kongo	KR	Republik Korea	SU	Sowjet Union
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	TD	Tschad
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	TG	Togo
DE	Deutschland, Bundesrepublik	LU	Luxemburg	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DK	Dänemark	MC	Monaco		

2-Bicyclo-benzimidazole, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel

---

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel I



in welcher

R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl- oder eine C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkylgruppe bedeutet,

R<sup>2</sup> eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl- oder Cyangruppe, eine durch eine Hydroxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, Amino-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylamino- oder Hydrazinogruppe substituierte Carbonylgruppe bedeutet, oder R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen eine C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyliden- bzw. C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkylidengruppe darstellen, oder R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Spirocyclus bilden,

n gleich 0 oder 1 sein kann,

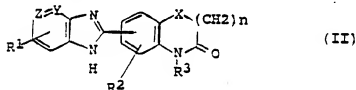
R<sup>3</sup> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl-, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-, Benzyl-, Carboxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyloxycarbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl- oder Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-oxophosphinyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylgruppe bedeutet,

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> gleich oder verschieden sein können und jeweils Wasserstoff, eine C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkansulfonyloxy-, Trifluormethansulfonyloxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkansulfonylamino-, Trifluormethansulfonylamino-, N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkansulfonylamino-, N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkyl-trifluormethansulfonylamino-, Phenylsulfonylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkylsulfonylmethyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkylsulfinylmethyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkylsulfonylmethylgruppe, eine durch eine Hydroxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkyl, Amino-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkylamino- oder Di-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkylaminogruppe substituierte Carbonylgruppe, eine durch eine Amino-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkylamino-, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkylamino-, Morpholino-, Thiomorpholino-, Pyrrolidino-, Piperidino- oder Hexamethyleniminogruppe substituierte Sulfonylgruppe, eine C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkylcarbonylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkylcarbonyloxy-, Aminocarbonylamino- oder C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkylaminocarbonylamino-Gruppe, eine C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkylmercapto-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkylsulfinyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkylsulfonylgruppe, eine Nitro-, Amino-, Hydroxy-, Benzoyloxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkenyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkenyloxy-, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkinyloxy-, Cyan-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkoxy-, Carboxy-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkoxy-, Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkoxy-carbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkylamino-, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkylamino-, Trifluormethyl-, Cyano-, Halogen- oder Imidazolylgruppe sein können oder zwei orthoständige Substituenten R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> zusammen mit den C-Atomen, an die sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring mit 1-2 Heteroatomen wie Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel bilden,

wobei im Fall n=0 der Benzimidazolring in 4-, 5-, 6-, oder 7-Stellung mit dem 2,3-Dihydroindol-2-on verknüpft sein kann, oder im Fall n=1 die Verknüpfung in 5-, 7-, 8-Stellung oder, falls R<sup>3</sup> kein Wasserstoffatom bedeutet, auch in 6-Stellung, mit dem 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-on erfolgt, oder deren physiologisch verträgliche Salze und optische Isomere, Verfahren zu deren Herstellung sowie diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I hemmen oder vermindern sowohl die Erythrozytenaggregation als auch die Thrombozytenaggregation in geringen Konzentrationen. Aufgrund dieser Eigenschaften sind diese Substanzen geeignet zur Behandlung von Krankheiten, bei denen in der Pathogenese die Erythrozyten- und Thrombozytenaggregation eine wichtige Rolle spielen, wie zum Beispiel periphere und cerebrale Durchblutungsstörungen, Schockzustände, degenerative Gefäßerkrankungen, rheumatische Erkrankungen, verschiedene Arten von Ulcera, nekrotischen Prozessen in Tumoren, degenerative Störungen der Retina, Nerven und Muskeln oder von verschiedenen Hautkrankheiten. Insbesondere kommt die Behandlung von arteriellen Verschlusskrankheiten, ischämischen Zuständen, venöser Insuffizienz oder Diabetes mellitus in Frage.

Verbindungen ähnlicher Struktur wie die der allgemeinen Formel I sind aus der japanischen Patentanmeldung JP 86-257720 (Yoshitomi) (C. A. 109(19); 170432 d) bereits bekannt. Dabei handelt es sich nicht um Benzimidazole, sondern um Imidazopyridine der allgemeinen Formel II



in der jeweils eines der Atome Y oder Z ein Stickstoffatom bedeutet, während das andere die Gruppe CH darstellt, und X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls substituierte Methylengruppe darstellt. Die Verbindungen der allgemeinen Formel II wirken hemmend auf die Plättchenaggregation, antiallergisch, entzündungshemmend, beruhigend und vasodilatierend.

In der Europäischen Patentanmeldung EP-A-0,290,153 werden Chinolinon-Derivate beschrieben, die in 6-Stellung durch eine

heterobicyclische Gruppe substituiert sind. Diese Verbindungen wirken positiv inotrop.

Bei den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können die Substituenten  $R^4$ ,  $R^5$  oder  $R^6$  können unabhängig voneinander in 4-, 5-, 6- oder 7-Stellung des Benzimidazolringes stehen, wobei dieser insgesamt 1-3, bevorzugt 1 oder 2 Substituenten tragen kann. Der Alkylteil dieser Substituenten kann 1-7 Kohlenstoffatome enthalten, vorzugsweise 1-4 Kohlenstoffatome und geradkettig oder verzweigt sein. Bevorzugt in diesem Sinne sind beispielsweise die Methansulfonyloxy-, Ethansulfonyloxy-, n-Propansulfonyloxy-, Isopropansulfonyloxy-, Trifluormethansulfonyloxy-, Methylsulfonylmethyl-, Ethylsulfonylmethyl-, n-Propylsulfonylmethyl-, Methylsulfinylmethyl-, Ethylsulfinylmethyl-, n-Propylsulfinylmethyl-, Methylsulfonylmethyl-, Ethylsulfonylmethyl-, n-Propylsulfonylmethyl-, Methansulfonylamino-, Ethansulfonylamino-, n-Propansulfonylamino-, Trifluormethansulfonylamino-, N-Methyl-methansulfonylamino-, N-Ethyl-methansulfonylamino-, N-Methyl-ethansulfonylamino-, N-Ethyl-ethansulfonylamino-, N-Isopropyl-ethansulfonylamino-, N-Methyl-n-propansulfonylamino-, N-n-Propyl-n-propansulfonylamino-, N-Methyl-trifluormethansulfonylamino-, N-Ethyl-trifluormethansulfonylamino-, N-Isopropyl-trifluormethansulfonylamino-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Methylaminocarbonyl-, Ethylaminocarbonyl-, Dimethylaminocarbonyl-, Di-n-propylaminocarbonyl-, N-Methyl-ethylaminocarbonyl-, Trifluormethyl-, Methylaminosulfonyl-, Ethylaminosulfonyl-, n-Propylaminosulfonyl-, n-Butylaminosulfonyl-, n-Pentylaminosulfonyl-, Dimethylaminosulfonyl-, Diethylaminosulfonyl-, Di-n-propylaminosulfonyl-, N-Methyl-isopropylaminosulfonyl-, Acetylamo-, Propionylamo-, Methylcarboxylamo-, Ethylaminocarbonylamino- oder Propylaminocarbonylamino- oder eine Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Methoxy-, Ethoxy-, Propyloxy-, Allyloxy-, 2-Butenyloxy-, 3-Butenyloxy-, 2-Pentenyloxy-, Propargyloxy-, 2-Butinyloxy-, 3-Butinyloxy-, Cyanmethyloxy-, Cyanethyloxy-, Methoxycarbonylmethyloxy-, Methoxycarbonylethyloxy-, Methylmercapto-, Ethylmercapto-,

Methylsulfinyl-, Ethylsulfinyl-, Methylsulfonyl oder die Ethylsulfonylgruppe.

Insbesondere sind bevorzugt

für R<sup>4</sup> Wasserstoff, eine Alkylsulfonyloxy-, Trifluormethylsulfonyloxy-, Alkylsulphenylmethyl-, Alkylsulfinylmethyl-, Alkylsulfonylmethyl-, Alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, Trifluormethylsulfonylamino- oder N-Alkyl-trifluormethylsulfonylamino-Gruppe, eine durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe substituierte Carbonylgruppe oder eine durch eine Amino-, Dialkylamino- oder Morpholinogruppe substituierte Sulfonylgruppe, wobei jeder der vorstehend genannten Alkylteile bevorzugt 1-4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine Nitro-, Cyan- oder Alkylaminosulfonylgruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen, eine Alkylcarbonylamino-, Alkylcarbonyloxy-, Aminocarbonylamino- oder N-Alkyl-aminocarbonylamino-Gruppe, eine Alkylmercapto-, Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylgruppe, wobei jeder der vorgenannten Alkylteile bevorzugt 1-4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine Amino-, Hydroxy-, Benzyloxy-, Dialkylamino-, Alkyl-, Alkoxy-, Alkenyloxy- oder Alkinyloxygruppe vorzugsweise mit 1-3 Kohlenstoffatomen, eine Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoxy-, Cyanmethyloxy- oder Methoxycarbonylmethyloxygruppe, die Trifluormethylgruppe, die 1-Imidazolylgruppe oder ein Halogenatom,

für R<sup>5</sup> Wasserstoff, eine Hydroxygruppe, eine Alkylgruppe mit 1-3 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxy- oder Dialkylaminogruppe mit bevorzugt 1-4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen in jedem Alkylteil oder ein Halogenatom und

für R<sup>6</sup> Wasserstoff oder eine Alkoxygruppe, insbesondere die Methoxygruppe.

Bilden zwei zueinander ortho-ständige Substituenten mit den C-Atomen, an die sie gebunden sind, heterocyclische 5- oder

6-Ringe, so resultieren daraus tricyclische Systeme, wie beispielsweise Methylendioxybenzimidazole, Ethylendioxybenzimidazole und 1,5-Dihydro-pyrrolo[2,3-f]benzimidazol-6-one, wobei der zuletzt genannten Rest durch C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppen, insbesondere die Methylgruppe, ein- oder zweifach substituiert sein kann. Eine bevorzugte Gruppe in diesem Sinne ist der 7,7-Dimethyl-1,5-dihydro-pyrrolo [2,3-f] benzimidazol-6-on-rest.

Bevorzugte monosubstituierte Benzimidazole sind die Hydroxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> Alkoxy-, Allyloxy-, Propargyloxy-, Cyanmethyloxy-, Benzyloxy-, Methoxycarbonylmethyloxy-, Halogen-, Nitro-, Cyan-, Aminocarbonyl-, Methoxycarbonyl-, Amino-, Trifluormethyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> Alkylcarbonyloxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> Dialkylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> Alkylmercapto-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> Alkylsulfinyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylsulfonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> Alkylsulfonyloxy- und die 1-Imidazolylgruppe wobei der Substituent bevorzugt in 4- oder 5-Stellung stehen kann.

Bevorzugte disubstituierte Benzimidazole enthalten als Substituenten eine Alkansulfonyloxy-, Trifluormethylsulfonyloxy-, Alkylsulfonylmethyl-, Alkylsulfinylmethyl-, Alkylsulfonylmethyl-, Alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, Trifluormethylsulfonylamino- oder N-Alkyl-trifluormethylsulfonylamino-Gruppe, eine durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe substituierte Carbonylgruppe oder eine durch eine Amino-, Dialkylamino- oder Morpholinogruppe substituierte Sulfonylgruppe, eine Alkylaminosulfonyl-, Alkylcarbonylamino-, Aminocarbonylamino- oder N-Alkyl-aminocarbonylamino-Gruppe, eine Hydroxy-, Alkyl-, Alkoxy-, Allyloxy-, Propargyloxy-, Cyanmethyloxy-, Methoxycarbonylmethyloxy-, Cyan-, Halogen-, Nitro-, Amino-, Dialkylamino-, Alkylmercapto-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylcarbonyloxy- oder eine 1-Imidazolylgruppe, wobei die beiden Substituenten gleich oder verschieden sein können und die vorgenannten Alkylreste insbesondere 1-3 C-Atome aufweisen.



Bedeutet  $R^1$  eine Alkyl-, Alkenyl- oder Cycloalkylgruppe und  $R^2$  eine Alkyl-, Alkenyl- oder eine durch eine Alkyl-, Alkoxy-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe substituierte Carbonylgruppe, so kann jeder der vorgenannten Alkyl- oder Alkenylteile geradkettig oder verzweigt sein und 1-6 bzw. 2-6 Kohlenstoffatome und der genannte Cycloalkylteil 3-7 Kohlenstoffatome enthalten.

Bevorzugt in diesem Sinne ist für  $R^1$  ein Wasserstoffatom, die Methyl-, Ethyl-, Isopropyl-, 3-Pentyl-, Cyclopentyl- oder Cyclohexylgruppe.  $R^2$  kann vorzugsweise eine Methyl-, Ethyl-, Isopropyl-, 3-Pentyl-, Cyan-, Carboxy-, Acetyl-, Propinyl-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl-, Dimethylaminocarbonyl- und Hydrazinocarbonylgruppe darstellen.

Bilden  $R^1$  und  $R^2$  zusammen mit dem C-Atom, an das sie gebunden sind, einen Cycloalkylring, so handelt es sich dabei vorzugsweise um die Spirocyclopropyl-, Spirocyclobutyl-, Spirocyclopentyl- und Spirocyclohexylgruppe. Bilden  $R^1$  und  $R^2$  zusammen eine Alkyliden- oder Cycloalkylidengruppe, so ist dabei die Isopropyliden- oder Cyclohexylidengruppe bevorzugt.

Die bei  $R^3$  genannten Alkylteile können geradkettig oder verzweigt sein und insbesondere 1-4 Kohlenstoffatome enthalten. Bevorzugt bedeutet  $R^3$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl- oder  $C_2$ - $C_6$ -Alkenylgruppe. Besonders bevorzugte Reste für  $R_3$  sind das Wasserstoffatom, die Methyl-, Ethyl-, Isopropyl-, Propyl-, tert.-Butyl-, Butyl-, Pentyl-, Hexyl-, Heptyl-, Octyl-, Allyl-, Isobutenyl-, Propargyl-, Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Carboxymethyl-, Carboxyethyl-, Carboxypropyl-, Carboxybutyl-, Carboxypentyl-, Ethoxycarbonylmethyl-, Methoxycarbonylmethyl-, Methoxycarbonylethyl-, Methoxycarbonylpropyl-, Methoxycarbonylbutyl-, Methoxycarbonylpentyl-, Ethoxycarbonylethyl-, Ethoxycarbonylpropyl-, Ethoxycarbonylbutyl-, Ethoxycarbonylpentyl-, Benzyl- und die Dimethyloxophosphinylmethylgruppe.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

R<sup>4</sup> Wasserstoff, die Methansulfonyloxy-, Trifluormethansulfonyloxy-, Methansulfonylamino-, Trifluormethansulfonylamino-, Methansulfonylmethylamino-, Trifluormethansulfonylmethylamino-, Methylsulfinylmethyl-, Methylsulfonylmethyl-, Aminocarbonyl-, Aminosulfonyl-, Methylaminosulfonyl-, Dimethylaminosulfonyl-, Acetylamino-, Methylmercapto-, Methylsulfinyl-, Methylsulfonyl-, Hydroxy-, Allyloxy-, Methyl-, Methoxy-, Propargyloxy-, Cyanmethyloxy-, Methoxycarbonylmethyloxy-, Cyan-, Chlor-, Nitro-, Amino-, Dimethylamino-, Trifluormethyl- oder die 1-Imidazolylgruppe,

R<sup>5</sup> Wasserstoff, die Methyl-, Methoxy-, Hydroxy-, Dimethylaminogruppe oder Chlor bedeutet,

R<sup>6</sup> Wasserstoff oder die Methoxygruppe ist,

R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom oder die Methylgruppe darstellt und

R<sup>2</sup> die Methyl-, Ethyl- oder Isopropylgruppe bedeutet, oder R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen mit dem C-Atom, an das sie gebunden sind, einen Spirocyclopentylring darstellen,

R<sub>3</sub> das Wasserstoffatom, die Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutenyl-, Allyl-, Ethoxycarbonyl- oder die Dimethyloxophosphinylmethylgruppe bedeutet.

Zur Herstellung von Arzneimitteln werden die Substanzen der allgemeinen Formel I in an sich bekannter Weise mit geeigneten pharmazeutischen Trägersubstanzen, Aroma-, Geschmacks- und Farbstoffen gemischt und beispielsweise als Tabletten oder Dragees ausgeformt oder unter Zugabe entsprechender Hilfsstoffe in Wasser oder Öl, wie z.B. Olivenöl, suspendiert oder gelöst.

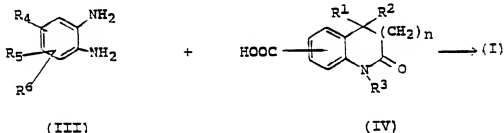
Die Substanzen der allgemeinen Formel I und ihre Salze können in flüssiger oder fester Form enteral oder parenteral appliziert werden. Als Injektionsmedium kommt vorzugsweise Wasser zur Anwendung, welches die bei Injektionslösungen üblichen Zusätze wie Stabilisierungsmittel, Lösungsvermittler oder Puffer enthält.

Derartige Zusätze sind z.B. Tartrat- und Citratpuffer, Ethanol, Komplexbildner (wie Ethylendiamintetraessigsäure und deren nicht toxische Salze) und hochmolekulare Polymere (wie flüssiges Polyethylenoxid) zur Viskositätsregulierung. Feste Trägerstoffe sind z.B. Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsäuren, hochmolekulare Fettsäuren (wie Staerinsäure), Gelatine, Agar-Agar, Calciumphosphat, Magnesiumstearat, tierische und pflanzliche Fette und feste hochmolekulare Polymere (wie Polyethylenglykole). Für orale Applikation geeignete Zubereitungen können gewünschtenfalls Geschmacks- und Süßstoffe enthalten.

Die Verbindungen werden üblicherweise in Mengen von 10-1500 mg pro Tag bezogen auf 75 kg Körpergewicht appliziert. Bevorzugt ist es, 2-3 mal pro Tag 1-2 Tabletten mit einem Wirkstoffgehalt von 5-500 mg zu verabreichen. Die Tabletten können auch retardiert sein, wodurch nur noch 1 mal pro Tag 1-2 Tabletten mit 20-700 mg Wirkstoff gegeben werden müssen. Der Wirkstoff kann auch durch Injektion 1-8 mal pro Tag bzw. durch Dauerinfusion gegeben werden, wobei Mengen von 10-1000 mg pro Tag normalerweise ausreichen.

Zur Überführung der Verbindungen der allgemeinen Formel I bzw. deren tautomeren Formen in ihre pharmakologisch unbedenklichen Salze, setzt man diese vorzugsweise in einem organischen Lösungsmittel mit der äquivalenten Menge einer anorganischen oder organischen Säure, z.B. Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Citronensäure, Weinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Benzoesäure oder Cyclohexylsulfaminsäure um.

Verbindungen der allgemeinen Formel I werden nach an sich bekannter Weise hergestellt. Besonders vorteilhaft ist die Herstellung aus den ortho-Phenyldiaminen der allgemeinen Formel III und den bicyclischen Carbonsäuren der allgemeinen Formel IV :

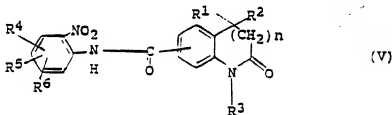


In den allgemeinen Formeln III und IV haben die Substituenten  $R^1$ - $R^6$  und n die oben angegebenen Bedeutungen. Die Verbindungen der allgemeinen Formel III sind literaturbekannt (z. B. aus EP-A-0,161,632) oder käuflich. Die Verbindungen der allgemeinen Formel IV sind beschrieben in der deutschen Patentanmeldung DE-A-3,818,830 oder können nach den dort beschriebenen Verfahren hergestellt werden. Außerdem können Verbindungen der Formel III und IV nach an sich bekannten Verfahren hergestellt werden (W. Seidenfaden et al., Methoden der organischen Chemie, Houben-Weyl, Bd. X/1, S. 461, Thieme Verlag Stuttgart 1971).

Zur Herstellung der Verbindungen der Formel I werden die Verbindungen III und IV mit einem wasserentziehenden Mittel umgesetzt. Als solches kommt in erster Linie Polyphosphorsäure, vorteilhaft unter dem Zusatz von Diphosphorpentoxid in Betracht. Man arbeitet bei Temperaturen zwischen 100 und 200°C. Bei der wässrigen Aufarbeitung fällt gewöhnlich ein Phosphat der gewünschten Verbindung aus. Die freie Base erhält man daraus durch Alkalisieren, vorzugsweise mit wässrigem Ammoniak. Nach dieser Methode lassen sich nicht nur die Säuren der allgemeinen Verbindung IV umsetzen, sondern durch Derivate davon wie Ester (Ethyl- oder Methyl ester), Amide und die entsprechenden Nitrile. Die Reaktion ist auch gänzlich ohne Lösungsmittel durchführbar, wenn man in der Schmelze ar-

beitet. Verwendet man an Stelle der Säuren der allgemeinen Formel IV deren Säurechloride, die aus den Säuren durch Umsetzung mit Thionylchlorid, Phosphorylchlorid oder Phosphor-pentachlorid erhalten werden, so findet die Umsetzung mit den ortho-Phenylendiaminen der allgemeinen Formel III in inerten Lösungsmitteln, vorzugsweise Dichlormethan oder Pyridin, statt und die Cyclisierung in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Ethanol, Isopropanol, Eisessig, Glycol, Sulfolan oder Dimethylformamid bei Temperaturen zwischen 0°C und 250°C, vorzugsweise jedoch bei der Siedetemperatur des Lösungsmittels, gegebenenfalls in Gegenwart eines Kondensationsmittel wie Phosphorylchlorid, Thionylchlorid, p-Toluolsulfonsäure, Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Polyphosphorsäure oder auch in Gegenwart einer Base wie Natriumhydroxid, Kaliummethyllat, statt.

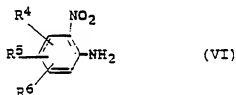
Ein weiteres bevorzugtes Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I besteht im reduktiven Ringschluß von N-(ortho-Nitrophenyl)-Amiden der allgemeinen Formel V,



in der die Substituenten  $R^1$  -  $R^6$  und  $n$  die oben angegebenen Bedeutungen haben. Die Reduktion der Nitrogruppe wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Wasser, Ethanol, Eisessig, Essigsäureethylester oder Dimethylformamid mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Raney-Nickel, Platin oder Palladium oder mit Metallen wie Eisen, Zinn oder Zink in Gegenwart einer Säure, mit Salzen wie Eisen (II)-sulfat, Zinn (II)-chlorid, Natriumsulfat, Natriumhydrogensulfid oder mit Hydrazin in Gegenwart von Raney-Nickel bei Temperaturen zwischen 0 und 250°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur,

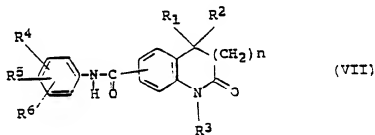
durchgeführt. Gewöhnlich tritt bereits unter den Reaktionsbedingungen der Ringschluß zu den Verbindungen der allgemeinen Formel I ein. Gewünschtenfalls kann die Reaktion vervollständigt werden unter Anwendung eines wasserentziehenden Mittels, wie dies oben für die Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel III und IV beschrieben ist.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel V erhält man durch Umsetzung der ortho-Nitroaniline der allgemeinen Formel VI



in der R<sup>4</sup> -R<sup>6</sup> die oben angegebene Bedeutungen haben, mit den Säuren der allgemeinen Formel IV oder deren aktivierten Derivaten, wie z. B. Säurechloriden. Diese Umsetzungen sind beschrieben in DE-A-3,818,830.

Ein weiteres bevorzugtes Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel V besteht in der Nitrierung von Verbindungen der allgemeinen Formel VII,



in der R<sup>1</sup>-R<sup>6</sup> und n die oben angegebene Bedeutungen haben. Die Nitrierung führt man bevorzugt mit Salpetersäure in Schwefelsäure bei Temperaturen zwischen -20°C und +50°C durch. Sie kann auch ohne Schwefelsäure oder an deren Stelle in Wasser, Eisessig oder Acetanhydrid oder mit N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> in CCl<sub>4</sub> in Gegenwart von P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> durchgeführt werden. Als Nitrierungsreagenzien

können auch Anhydride wie Acetylnitrat oder Nitrylhalogenide mit  $\text{FeCl}_3$ , Methylnitrat mit  $\text{BF}_3$  oder Natriumsalze wie  $\text{NO}_2\text{BF}_4$ ,  $\text{NO}_2\text{PF}_6$  oder  $\text{NO}_2\text{CF}_3\text{SO}_3$  dienen. Zur Nitrierung kann auch eine Mischung aus Salpetersäure und salpetriger Säure benutzt werden, welche als  $\text{N}_2\text{O}_4$ -Lieferant dient.

Verbindungen der allgemeinen Formel I können auch nachträglich in andere Verbindungen der allgemeinen Formel I umgewandelt werden.

- a) Die nachträgliche Umwandlung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel I in der einer der Substituenten  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$  oder  $\text{R}_6$  einen Benzyloxysubstituenten bedeutet, zu solchen, in denen  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$  oder  $\text{R}_6$  eine Hydroxygruppe bedeutet. Diese Umwandlung geschieht durch Reduktion mittels Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium oder Platin oder durch Natrium in flüssigem Ammoniak.
- b) Die nachträgliche Umwandlung betrifft auch die Alkylierung von Verbindungen der allgemeinen Formel I in der  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$  oder  $\text{R}_6$  eine Hydroxygruppe bedeutet zu solchen, in denen  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$  oder  $\text{R}_6$  eine Benzyloxy-, Alkoxy-, eine Benzyloxy-, Alkoxy-, Alkenyloxy-, Alkinyloxy-, Cyanalkoxy-, Carboxyalkoxy-, Phenylalkoxy-, oder Alkoxycarbonylalkoxygruppe bedeutet. Diese Alkylierung werden bevorzugt in einem Lösungsmittel wie Aceton, Ether, Benzol, Toluol oder Dimethylformamid bei Temperaturen zwischen  $-30^\circ\text{C}$  und  $+100^\circ\text{C}$ , vorzugsweise zwischen Raumtemperatur und  $100^\circ\text{C}$  in Gegenwart einer Base wie Kaliumhydroxid und eines Alkylierungsmittels wie Alkylhalogeniden oder Alkylsulfaten durchgeführt.
- c) Die nachträgliche Umwandlung betrifft auch die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der  $\text{R}_4$  eine Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylgruppe darstellt, durch nachträgliche Oxidation einer Verbindung, in der  $\text{R}_4$  eine Alkylmercaptogruppe ist. Die Oxidation wird vorzugs-

weise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, z.B. Wasser, Wasser/Pyridin, Aceton, Eisessig, verdünnter Schwefelsäure oder Trifluoressigsäure, je nach dem verwendeten Oxidationsmittel, zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen -80°C und 100°C durchgeführt.

Zur Herstellung einer Alkylsulfinylverbindung der allgemeinen Formel I wird die Oxidation zweckmäßigerweise mit einem Äquivalent des verwendeten Oxidationsmittels durchgeführt, z.B. mit Wasserstoffperoxid in Eisessig, Trifluoressigsäure oder Ameisensäure bei 0 bis 20°C oder in Aceton bei 0 bis 60 °C, mit einer Persäure wie Perameisensäure in Eisessig oder Trifluoressigsäure bei 0 bis 50°C oder mit m-Chlorperbenzoesäure in Methylenchlorid oder Chloroform bei -20°C bis 60°C, mit Natriummetaperjodat in wässrigem Methanol oder Ethanol bei -15°C bis 25°C, mit Brom in Eisessig oder wässriger Essigsäure, mit N-Bromsuccinimid in Ethanol, mit tert.-Butyl-hypochlorit in Methanol bei -80°C bis -30°C, mit Jodbenzodichlorid in wässrigem Pyridin bei 0 bis 50°C, mit Salpetersäure in Eisessig bei 0 bis 20°C, mit Chromsäure in Eisessig oder in Aceton bei 0 bis 20°C und mit Sulfurylchlorid in Methylenchlorid bei -70°C, der hierbei erhaltene Thioether-Chlorkomplex wird zweckmäßigerweise mit wässrigem Ethanol hydrolysiert.

Zur Herstellung einer Alkylsulfonylverbindung der allgemeinen Formel I wird die Oxidation zweckmäßigerweise mit zwei oder mehr Äquivalenten des verwendeten Oxidationsmittels durchgeführt, z.B. Wasserstoffperoxid in Eisessig, Trifluoressigsäure oder in Ameisensäure bei 20 bis 100°C oder in Aceton bei 0 bis 60°C; mit einer Persäure wie Perameisensäure oder m-Chlorperbenzoesäure in Eisessig, Trifluoressigsäure, Methylenchlorid oder Chloroform bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, mit Salpetersäure in Eisessig bei 0 bis 20°C.



- d) Die nachträgliche Umwandlung betrifft auch die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der  $R_4$  eine Alkansulfonyloxy-, Trifluormethansulfonyloxy-Alkansulfonylamino- oder Trifluormethansulfonylaminogruppe darstellt, durch die nachträgliche Umsetzung einer Verbindung, in der  $R_4$  eine Hydroxygruppe ist mit einer Sulfonsäure der allgemeinen Formel VIII.



(VIII),

in der  $R_7$  eine Alkylgruppe oder die Trifluormethylgruppe darstellt, in Gegenwart eines wasserentziehenden und/oder die Säure oder das Amin aktivierenden Mittels oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Benzol, gegebenenfalls in Gegenwart eines säurebindenden Mittels wie Natriumcarbonat, Triethylamin oder Pyridin, wobei die beiden letzteren gleichzeitig auch als Lösungsmittel verwendet werden können, in Gegenwart eines die Säure aktivierenden oder wasserentziehenden Mittels wie Thionylchlorid oder Phosphorpentachlorid, vorzugsweise jedoch mit einem reaktionsfähigen Derivat einer Verbindung der allgemeinen Formel VIII, z.B. mit deren Anhydrid oder Halogenid, wie Methansulfonsäurechlorid oder Ethansulfonsäurechlorid, bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und 50°C, durchgeführt.

- e) Die nachträgliche Umwandlung betrifft auch die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der  $R_4$  eine durch eine Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe substituierte Carbonylgruppe darstellt, durch die nachträgliche Umsetzung einer Verbindung in der  $R_4$  eine Carboxylgruppe darstellt, oder einem reaktionsfähigen Derivat hiervon, wie z.B. Ester oder Säurechlorid mit

einem Amin der allgemeinen Formel IX



(IX)

in der  $\text{R}_8$  und  $\text{R}_9$ , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome oder Alkylgruppen darstellen, oder mit einem reaktionsfähigen Derivat hiervon, falls  $\text{R}_4$  die Carboxylgruppe darstellt. Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Ethanol, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol, Toluol, Acetonitril oder Dimethylformamid, gegebenenfalls in Gegenwart eines die Säure aktivierenden Mittels oder eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureethylester, Thionylchlorid, Phosphortrichlorid, Phosphor-pentoxid,  $\text{N,N'}$ -Dicyclohexylcarbodiimid/ $\text{N}$ -Hydroxysuccinimid,  $\text{N,N'}$ -Carbonyldiimidazol oder  $\text{N,N'}$ -Thionyl-diimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, oder eines die Aminogruppe aktivierenden Mittels, z.B. Phosphortrichlorid, und gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen Base wie Natriumcarbonat oder einer tertiären organischen Base wie Triethylamin oder Pyridin, welche gleichzeitig als Lösungsmittel dienen können, bei Temperaturen zwischen  $-25$  und  $250^\circ\text{C}$ , vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen  $-10^\circ\text{C}$  und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, durchgeführt, desweiteren kann während der Umsetzung entstehendes Wasser durch azeotrope Destillation, z.B. durch Erhitzen mit Toluol am Wasserabscheider, oder durch Zugabe eines Trockenmittels wie Magnesiumsulfat oder Molekularsieb abgetrennt werden.

Besonders vorteilhaft wird jedoch die Umsetzung mit einem entsprechenden Halogenid, z.B. dem Carbonsäure- oder Sulfonsäurechlorid, und einem entsprechenden Amin, wobei dieses gleichzeitig als Lösungsmittel dienen kann, bei Temperaturen zwischen  $0$  und  $50^\circ\text{C}$  durchgeführt.

- f) Die nachträgliche Umwandlung betrifft auch die Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R<sub>2</sub> die Alkoxy-carbonylgruppe bedeutet, zu Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R<sub>2</sub> die Hydrazinocarbonylgruppe bedeutet. Dazu setzt man in einem Lösungsmittel wie Ethanol, Methanol oder Eisessig mit einem geringen Überschuß an Hydrazinhydrat bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt des Lösungsmittels um.
- g) Die nachträgliche Umwandlung betrifft auch die Alkylierung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R<sup>3</sup> ein Wasserstoffatom bedeutet, zu solchen, in denen R<sup>3</sup> eine Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Cycloalkyl-, Benzyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxy-carbonylalkyl- oder die Dimethyl-oxophosphinylmethylgruppe bedeutet. Diese Alkylierungen werden vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Aceton, Methyl-ethylketon, Ether, Benzol, Toluol, Xylol oder Dimethylformamid bei Temperaturen zwischen -30°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels, vorzugsweise bei 0°C-80°C, in Gegenwart einer Base wie Natriumhydrid, Natriumhydroxid oder Kaliumcarbonat durchgeführt. Bei Verwendung von Zwei-Phasen-Gemischen wie etwa Toluol/Natriumhydroxid oder in Natriumhydroxidlösung ist die Verwendung eines Phasentransferkatalysators von Vorteil.

Im Sinne der vorliegenden Erfindung seien beispielhaft die folgenden Verbindungen genannt:

1. 2-(3-Methyl-2,3-dihydro-2-oxo-(1H)-6-indolyl)-benzimidazol
2. 2-(3,3-Diethyl-2,3-dihydro-2-oxo-(1H)-6-indolyl)-benzimidazol
3. 2-(3-Isopropyl-2,3-dihydro-2-oxo-(1H)-6-indolyl)-benzimidazol
4. 2-(3-Methyl-3-ethoxycarbonyl-2,3-dihydro-2-oxo-(1H)-6-indolyl)-benzimidazol
5. 2-(2',3'-Dihydro-2'-oxo-(1'H)-spiro [cyclopropan-1,3'-indol] -6-yl)-benzimidazol

6. 2-(2'-3'-Dihydro-2'-oxo-(1'H)-spiro [cyclobutan-1,3'-indol]-6-yl)-benzimidazol
7. 2-(2'3-Dihydro-2'-oxo-(1'H)-spiro [cyclohexan-1,3'-indol]-6-yl)-benzimidazol
8. 2-(3,3-Dimethyl-2,3-dihydro-2-oxo-(1H)-6-indolyl)-5-trifluormethylbenzimidazol
9. 2-(3,3-Dimethyl-2,3-dihydro-2-oxo-(1H)-6-indolyl)-5-methylbenzimidazol
10. 2-(3,3-Dimethyl-2,3-dihydro-2-oxo-(1H)-6-indolyl)-5-fluorbenzimidazol
11. 2-(3-Methyl-2,3-dihydro-2-oxo-(1H)-5-indolyl)-benzimidazol
12. 2-(3,3-Diethyl-2,3-dihydro-2-oxo-(1H)-5-indolyl)-benzimidazol
13. 2-(3-Isopropyl-2,3-dihydro-2-oxo-(1H)-5-indolyl)-benzimidazol
14. 2-(3-Methyl-3-ethoxycarbonyl-2,3-dihydro-2-oxo-(1H)-5-indolyl)-benzimidazol
15. 2-(2',3'-Dihydro-2'-oxo-(1'H)-spiro cyclopropan-1,3'-indol -5-yl)-benzimidazol
16. 2-(2'-3'-Dihydro-2'-oxo-(1'H)-spiro cyclobutan-1,3'-indol 5-yl)-benzimidazol
17. 2-(2'3-Dihydro-2'-oxo-(1'H)-spiro cyclohexan-1,3'-indol -5-yl)-benzimidazol
18. 2-(3,3-Dimethyl-2,3-dihydro-2-oxo-(1H)-5-indolyl)-5-trifluormethylbenzimidazol
19. 2-(3,3-Dimethyl-2,3-dihydro-2-oxo-(1H)-5-indolyl)-5-methylbenzimidazol
20. 2-(3,3-Dimethyl-2,3-dihydro-2-oxo-(1H)-5-indolyl)-5-fluorbenzimidazol
21. 2-(4,4-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-oxo-7-chinoliny1)-5-methoxybenzimidazol
22. 2-(4,4-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-oxo-7-chinoliny1)-4-methoxybenzimidazol
23. 2-(4,4-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-oxo-7-chinoliny1)-5-chlorbenzimidazol
24. 2-(4,4-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-oxo-7-chinoliny1)-5-fluorbenzimidazol

25. 2-(4,4-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-oxo-7-chinoliny1)-5-methylbenzimidazol
26. 2-(4,4-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-oxo-7-chinoliny1)-5-trifluormethylbenzimidazol
27. 2-(1,4,4-Trimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-oxo-6-chinoliny1)-5-methoxybenzimidazol
28. 2-(1,4,4-Trimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-oxo-6-chinoliny1)-4-methoxybenzimidazol
29. 2-(1,4,4-Trimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-oxo-6-chinoliny1)-5-chlorbenzimidazol
30. 2-(1,4,4-Trimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-oxo-6-chinoliny1)-5-fluorbenzimidazol
31. 2-(1,4,4-Trimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-oxo-6-chinoliny1)-5-methylbenzimidazol
32. 2-(1,4,4-Trimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-oxo-6-chinoliny1)-5-trifluormethylbenzimidazol
33. 2-(3,3-Dimethyl-1-ethyl-2,3-dihydro-2-oxo-(1H)-6-indolyl)-5-methoxybenzimidazol
34. 2-(3,3-Dimethyl-1-ethyl-2,3-dihydro-2-oxo-(1H)-6-indolyl)-4-methoxybenzimidazol
35. 2-(3,3-Dimethyl-1-ethyl-2,3-dihydro-2-oxo-(1H)-6-indolyl)-5-trifluormethylbenzimidazol
36. 2-(3,3-Dimethyl-1-ethyl-2,3-dihydro-2-oxo-(1H)-6-indolyl)-5-methylbenzimidazol
37. 2-(3,3-Dimethyl-1-ethyl-2,3-dihydro-2-oxo-(1H)-6-indolyl)-5-fluorbenzimidazol
38. 2-(3,3-Dimethyl-1-allyl-2,3-dihydro-2-oxo-(1H)-6-indolyl)-5-methoxybenzimidazol
39. 2-(3,3-Dimethyl-1-allyl-2,3-dihydro-2-oxo-(1H)-6-indolyl)-4-methoxybenzimidazol
40. 2-(3,3-Dimethyl-1-allyl-2,3-dihydro-2-oxo-(1H)-6-indolyl)-5-trifluormethylbenzimidazol
41. 2-(3,3-Dimethyl-1-allyl-2,3-dihydro-2-oxo-(1H)-6-indolyl)-5-methylbenzimidazol
42. 2-(3,3-Dimethyl-1-allyl-2,3-dihydro-2-oxo-(1H)-6-indolyl)-5-fluorbenzimidazol
43. 2-(3,3-Dimethyl-1-dimethyloxophosphinylmethyl-2,3-dihydro-2-oxo-(1H)-6-indolyl)-5-methoxybenzimidazol

44. 2-(3,3-Dimethyl-1-dimethyloxophosphinylmethyl-2,3-dihydro-2-oxo-(1H)-6-indolyl)-4-methoxybenzimidazol
45. 2-(3,3-Dimethyl-1-dimethyloxophosphinylmethyl-2,3-dihydro-2-oxo-(1H)-6-indolyl)-5-trifluormethylbenzimidazol
46. 2-(3,3-Dimethyl-1-dimethyloxophosphinylmethyl-2,3-dihydro-2-oxo-(1H)-6-indolyl)-5-methylbenzimidazol
47. 2-(3,3-Dimethyl-1-dimethyloxophosphinylmethyl-2,3-dihydro-2-oxo-(1H)-6-indolyl)-5-fluorbenzimidazol
48. 2-(3,3-Dimethyl-1-methyl-2,3-dihydro-2-oxo-(1H)-6-indolyl)-5-methoxybenzimidazol
49. 2-(3,3-Dimethyl-1-methyl-2,3-dihydro-2-oxo-(1H)-6-indolyl)-4-methoxybenzimidazol
50. 2-(3,3-Dimethyl-1-methyl-2,3-dihydro-2-oxo-(1H)-6-indolyl)-5-trifluormethylbenzimidazol
51. 2-(3,3-Dimethyl-1-methyl-2,3-dihydro-2-oxo-(1H)-6-indolyl)-5-methylbenzimidazol
52. 2-(3,3-Dimethyl-1-methyl-2,3-dihydro-2-oxo-(1H)-6-indolyl)-5-fluorbenzimidazol

### Beispiel 1

#### 2-(4,4-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-oxo-7-chinolinyl)-benzimidazol

ortho-Phenylendiamin (1.30 g, 12.0 mmol) und 4,4-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-oxo-7-chinolincarbonsäure (2.60 g, 12.0 mmol; Herstellung siehe DE-A-3,818,830) rührte man in einer Mischung aus Polyphosphorsäure (50 g) und Diphosphor-pentoxid (10 g) 3 Stunden bei 160 °C. Man ließ auf 80 - 90 °C abkühlen, gab vorsichtig Eis und Wasser zu und saugte den Niederschlag ab. Man nahm in Wasser (200 ml) auf, gab konz. Ammoniak zu (10 ml), saugte ab, löste den Rückstand in heißem Ethanol, filtrierte und ließ kristallisieren. Die farblosen Kristalle trocknete man bei 120 °C i.Vak. und erhielt 1.30 g (37%) der Titelverbindung mit dem Fp. 314 - 316 °C, der pro Mol noch ein halbes Mol Wasser anhaftete.

Beispiel 22-(4,4-Dimethyl-1-ethyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-oxo-7-chinolinyl)-benzimidazol

Aus ortho-Phenylendamin (0.7 g, 6.7 mmol) und 4,4-Dimethyl-1-ethyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-oxo-7-chinolincarbonsäure (1.6 g, 6,5 mmol), Polyphosphorsäure (30 g) und Diphosphorpentoxid (7 g) erhielt man nach der Vorschrift aus Beispiel 1 1.3 g (62%) der Titelverbindung mit dem Fp. = 257 - 259 °C.

4,4-Dimethyl-1-ethyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-oxo-7-chinolin-carbonsäure stellte man analog der Vorschrift für 4,4-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-oxo-7-chinolincarbonsäure (DE-A-3,818,830) wie folgt her: 4,4-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-oxo-7-chinolincarbonitril (2.0 g, 10.0 mmol), Iodethan (1 ml, 12.0 mmol) und Kaliumcarbonat (1.70 g, 12.0 mmol) rührte man eine Stunde bei 60 °C, gab nochmals Iodethan (2 ml, 24.0 mmol) und Kaliumcarbonat (2.5 g, 25 mmol) zu und rührte eine Stunde bei 60 °C. Man ließ auf Raumtemperatur abkühlen, rührte die Lösung in Wasser ein, saugte den Niederschlag ab und trocknete im Vakuum. Man erhielt 4,4-Dimethyl-1-ethyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-oxo-7-chinolincarbonitril (1.1 g, 48%) mit dem Fp. = 120 - 121 °C.

4,4-Dimethyl-1-ethyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-oxo-7-chinolin-carbonitril (3.70 g, 16,2 mmol) rührte man 2 h in 2N KOH (100 ml) bei 80 °C. Man säuerte mit 2N HCl an, saugte den Niederschlag ab, trocknete an der Luft und erhielt 4,4-Dimethyl-1-ethyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-oxo-7-chinolincarbonsäure (3.80 g, 95%) mit dem Fp. = 202 - 204 °C.

Beispiel 32-(3,3-Dimethyl-2,3-dihydro-2-oxo-(1H)-6-indolyl)-benzimidazol

3,3-Dimethyl-2,3-dihydro-2-oxo-(1H)-6-indolcarbonitril

(2.6 g, Herstellung beschrieben in DE-A-3,818,830) und ortho-Phenylendiamin (2.6 g) erhitzte man in Polyphosphorsäure 6 h auf 160 °C. Man ließ auf 80 - 90 °C abkühlen, gab Eis zu, verdünnte mit Wasser auf ein Volumen von 1,2l und neutralisierte mit konz. Ammoniak. Man extrahierte mit einer Mischung aus Dichlormethan: Methanol = 10:1, entfernte das Lösungsmittel i. Vak. und reinigte den Rückstand säulendermographisch (Kieselgel 60, Dichlormethan : methanol. Ammoniak = 20:1). Man erhielt 0,4 g graue Kristalle, die man aus Ethanol/Wasser umkristallisierte. Man erhielt 195 mg der Titelverbindung mit dem Fp. 326 - 330 °C.

#### Beispiel 4

##### 2-(3,3-Dimethyl-1-ethyl-2,3-dihydro-2-oxo-(1H)-6-indolyl)-benzimidazol

Nach der Vorschrift aus Beispiel 1 erhielt man aus ortho-Phenylendiamin (1.5 g, 14.0 mmol), 3,3-Dimethyl-1-ethyl-2,3-dihydro-2-oxo-(1H)-6-indolcarbonsäure (3.30 g, 14.0 mmol), Polyphosphorsäure (50 g) und Diphosphorpentoxid (10 g) 2.80 g (65%) der Titelverbindung mit dem Fp. 261 - 263 °C.

#### Beispiel 5

##### 2-(3,3-Dimethyl-2,3-dihydro-2-oxo-(1H)-5-indolyl)-benzimidazol

mit dem Fp. 296 - 298 °C erhielt man in 84% Ausbeute analog dem Beispiel 1 aus ortho-Phenylendiamin (1.62 g, 15.4 mmol), 3,3-Dimethyl-2,3-dihydro-2-oxo-(1H)-5-indolcarbonsäure (3.08 g, 15.4 mmol, hergestellt nach R.F. Moore, S.G.P. Plant., J. Chem. Soc. 1951, 3475), Polyphosphorsäure (63.5 g) und Diphosphorpentoxid (12.5 g)



Beispiel 62-(3,3-Dimethyl-2,3-dihydro-2-oxo-(1H)-6-indolyl)-7,7-dimethyl-1,7-dihydro-(5H)-pyrrolo[2,3-f]benzimidazol-6-on

5,6-Diamino-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-2-oxo-(1H)-indol (1.90 g, 10,0 mmol, Herstellung beschrieben in EP-A-0,161,632 und 3,3-Dimethyl-2,3-dihydro-2-oxo-(1H)-6-indolcarbonsäure (2.1 g, 10 mmol) setzte man wie in Beispiel 1 beschrieben miteinander um und erhielt 1.0 g (28%) der Titelverbindung mit dem Fp. 266 - 268 °C, der pro Mol Substanz noch ein Mol Wasser anhaftete.

Beispiel 72-(3,3-Dimethyl-2,3-dihydro-2-oxo-(1H)-6-indolyl)-5-chlor-benzimidazol

mit dem Fp. 287 - 289 °C erhielt man in 61% Ausbeute nach der Vorschrift von Beispiel 1 aus 4-Chlor-ortho-phenylendiamin und 3,3-Dimethyl-2,3-dihydro-2-oxo-(1H)-6-indolcarbonsäure.

Beispiel 82-(3,3-Dimethyl-1-dimethyloxophosphinylmethyl-2,3-dihydro-2-oxo-(1H)-5-indolyl)-benzimidazol

2-(3,3-Dimethyl-2,3-dihydro-2-oxo-(1H)-5-indolyl)-benzimidazol (2.00 g, 7.20 mmol), Chlormethyl-dimethyl-phosphanoxid (1.82 g, 14.4 mmol) und Kaliumcarbonat (1.99 g, 14.4 mmol) rührte man in 12 h bei 90 °C. Man ließ auf Raumtemperatur abkühlen, rührte in Wasser (100 ml) ein und gab die Wasserphase auf eine Chromatographiesäule (40 x 250 mm, Lichropep RP - 18, Korngröße 15 - 25/µm, Fa. Merck, Darmstadt). Salze wurden durch Eluieren mit Wasser entfernt, die Substanz wurde mit einer Mischung Methanol/Wasser (60:40,V:V) getrennt. Man entfernte das Elutionsmittel i.Vak. und erhielt 1.9 g (73%) der Titelverbindung mit dem Fp. 317 - 321 °C.

Beispiel 92-(3,3-Dimethyl-2,3-dihydro-2-oxo-(1H)-6-indolyl)-5-methoxybenzimidazol

3,3-Dimethyl-2,3-dihydro-2-oxo-(1H)-6-indolcarbonsäure (60 g) und Thionylchlorid rührte man 16 h bei Raumtemperatur, entfernte überschüssiges Thionylchlorid i.Vak. und gab den braunen Rückstand portionsweise zu einer Suspension von 4-Methoxy-ortho-phenyldiamin (0.61 g) in Dichlormethan (20 ml), das Triethylamin (1.4 ml) enthielt. Man entfernte das Lösungsmittel i.Vak., gab Ethanol (10 ml) und konz. Salzsäure (2 ml) zu und erhitzte 1 h unter Rückfluß zum Sieden. Man entfernte das Lösungsmittel i.Vak. und reinigte den Rückstand (0.65 g) säulenchromatographisch (Kieselgel, Dichlormethan / methanol. Ammoniak). Nach Eindampfen entsprechender Fraktionen erhielt man 330 mg der Titelverbindung mit dem Fp. 85 - 90 °C.

Beispiel 102-(2',3'-Dihydro-2'-oxo-(1'H)-spiro[cyclopentan-1,3'-indol]-6-yl)-benzimidazol

Nach dem in Beispiel 9 beschriebenen Verfahren erhielt man aus 2',3'-Dihydro-2'-oxo-(1'H)-spirocyclopentan-1,3'-indol-6'-carbonsäure (2 g, Herstellung beschrieben in der DE-A-3,818,830), Thionylchlorid (10 ml), ortho-Phenyldiamin (1.43 g), Dichlormethan (50 ml), Triethylamin (3.4 ml), Ethanol (20 ml) und konz. Salzsäure (2 ml) die Titelverbindung (0.46 g) mit dem Fp. 165 - 170 °C.

Beispiel 112-(4,4-Dimethyl-1-dimethyloxophosphinylmethyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-oxo-7-chinolinyl)-benzimidazol

ortho-Phenylendiamin (0.9 g, 7.8 mmol) und 4,4-Dimethyl-1-dimethyloxophosphinylmethyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-oxo-7-chinolincarbonsäure (2.4 g, 7.8 mmol) rührte man in einer Mischung aus Polyphosphorsäure (50 g) und Diphosphorpentoxid (10 g) drei Stunden bei 160 °C. Man ließ auf 80 - 90 °C abkühlen, gab Wasser zu und extrahierte dreimal mit n-Butanol. Man extrahierte die Butanolphase nacheinander mit wäßrigem Ammoniak und Wasser trocknete sie über Natriumsulfat. Man filtrierte, entfernte das Lösungsmittel im Vakuum, kristallisierte den Rückstand aus Essigester um und erhielt 0.8 g (27%) der Titelverbindung mit dem Fp. 380-384 °C.

Die Vorstufe erhielt man wie folgt:

4,4-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-oxo-7-chinolincarbonitril (7.5 g, 37.5 mmol), Chlormethyl-dimethylphosphanoxid (9.5 g, 75 mmol), und Kaliumcarbonat (10.4 g, 75 mmol) rührte man 2.5 h bei 110 °C in Dimethylformamid (100 ml), goß es auf Wasser, saugte den Niederschlag ab, trocknete i.Vak. und erhielt 4,4-Dimethyl-1-dimethyloxophosphinylmethyl-1,2,3,4-tetrahydro-7-chinolincarbonitril (8.5 g, 75%) mit dem Fp. 183-186 °C. Diese Verbindung (8.2 g, 28 mmol) rührte man 2 h bei 80 °C in 2N KOH (150 ml). Man säuerte mit 2N HCl an, saugte den Niederschlag ab, trocknete an der Luft und erhielt 4,4-Dimethyl-1-dimethyloxophosphinylmethyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-oxo-7-chinolincarbonsäure (7.7 g, 88%) mit dem Fp. 235-238 °C.

#### Beispiel 12

#### 2-(3,3-Dimethyl-1-ethyl-2,3-dihydro-2-oxo-(1H)-5-indolyl)-benzimidazol

mit dem Fp. 263-265 °C erhielt man in 90% Ausbeute analog dem Beispiel 5.

Beispiel 132-(3,3-Dimethyl-1-allyl-2,3-dihydro-2-oxo-(1H)-6-indolyl)-benzimidazol

mit dem Fp. 197-200 °C erhielt man in 17% Ausbeute analog dem Beispiel 4.

Beispiel 142-(3,3-Dimethyl-1-dimethyloxophosphinylmethyl-2,3-dihydro-2-oxo-(1H)-6-indolyl) benzimidazol

mit dem Fp. 304-307 °C erhielt man in 39% Ausbeute analog dem Beispiel 11 aus ortho-Phenylendiamin und 3,3-Dimethyl-1-dimethyloxophosphinylmethyl-2,3-dihydro-2-oxo-(1H)-indol-6-carbonsäure (Fp. 300-303 °C), die man analog dem Beispiel 11 in 82% Ausbeute aus 3,3-Dimethyl-1-dimethyloxophosphinylmethyl-2,3-dihydro-2-oxo-(1H)-indol-6-carbonitril (Fp. 169-170 °C) erhielt, welches ebenfalls analog dem Beispiel 11 in 81% Ausbeute aus 3,3-Dimethyl-2,3-dihydro-2-oxo-(1H)-indol-6-carbonitril erhalten wurde.

Beispiel 152-(3,3-Dimethyl-2,3-dihydro-2-oxo-(1H)-6-indolyl)-4-methoxybenzimidazol

mit dem Fp. 222-225 °C erhielt man in 45% Ausbeute analog dem Beispiel 9 durch Umsetzung mit 3-Methoxy-1,2-diaminobenzol.

Beispiel 162-(3,3-Dimethyl-2,3-dihydro-2-oxo-(1H)-6-indolyl)-5-trifluormethylbenzimidazol

mit dem Fp 268-270 °C erhielt man in 33% Ausbeute analog dem Beispiel 9 durch Umsetzung mit 4-Trifluormethyl-1,2-

diaminobenzol.

Beispiel 17

2-(3,3-Dimethyl-2,3-dihydro-2-oxo-(1H)-6-indolyl)-5-fluorbenzimidazol

mit dem Fp 329-332 °C erhielt man in 30% Ausbeute analog dem Beispiel 4 durch Umsetzung mit 4-Fluor-1,2-diaminobenzol.

Beispiel 18

2-(1,3,3-Trimethyl-2,3-dihydro-2-oxo-(1H)-6-indolyl)-benzimidazol

mit dem Fp 266-269 °C erhielt man in 80% Ausbeute analog dem Beispiel 4 durch Umsetzung mit ortho-Phenylendiamin mit 1,3,3,-Trimethyl-2,3-dihydro-2-oxo-(1H)-6-indolcarbonsäure.

Die Vorstufe stellt man wie folgt her:

3,3-Dimethyl-2,3-dihydro-2-oxo-(1H)-indol-carbonitril (28 g, 154 mmol) und konzentrierte Natronlauge (56 ml) in einer Mischung aus Tetrahydrofuran (55 ml) und Toluol (70 ml) versetzte man tropfenweise mit Iodmethan (14.1 ml, 225 mmol), wobei man die Temperatur auf 45 °C hielt. Man rührte 2 h bei dieser Temperatur, goß auf Eiswasser (500 ml), saugte das ausgefallene Produkt ab und wusch mit Wasser. Man erhielt 22.3 g (74 %) 1,3,3-Trimethyl-2,3-dihydro-2-oxo-(1H)-6-indol-carbonitril mit dem Fp. 143-145 °C. Diese Verbindung (19 g, 95 mmol) rührte man in 2 N KOH (700 ml) 2 h bei 80 °C. Man säuerte mit 6 N HCl an, saugte das ausgefallene Produkt ab und wusch mit Wasser. Man erhielt 20.1 g (97%) 1,3,3-Trimethyl-2,3-dihydro-2-oxo-(1H)-6-indolcarbonsäure mit dem Fp. 253-255 °C.

Beispiel 192-(1,3,3-Trimethyl-2,3-dihydro-2-oxo-(1H)-5-indolyl)-  
benzimidazol

mit dem Fp. 243 - 245 °C erhielt man analog dem Beispiel 4 durch Umsetzung von 1,3,3-Trimethyl-2,3-dihydro-2-oxo-(1H)-5-indolcarbonsäure mit ortho-Phenylendiamin.

Beispiel 20

2-(3,3-Dimethyl-2,3-dihydro-2-oxo(1H)-6-indolyl-5-methylbenzimidazol mit dem Fp. 256-259 °C erhielt man in 46% Ausbeute analog dem Beispiel 4.

Beispiel 21Hämorheologische Befunde

Bestimmung der Erythrozyten-Aggregation als Parameter für die Hämorheologie: Die Bestimmung erfolgte mit dem Mini-Erythrozyten-Aggregometer der Fa. Myrenne, Roetgen<sup>1)</sup>. Als Maß gibt dieses Gerät einen dimensionslosen Index an, der mit steigender Aggregationstendenz zunimmt.

Die Untersuchungen wurden mit dem Humanblut gesunder Spender durchgeführt. Das auf einen Haematokrit von 45% eingestellte Blut wurde mit der Kontrolllösung oder den Substanzlösungen inkubiert. Anschließend wurde die Erythrozyten-Aggregation gemessen. Jede Substanz wurde bei einer Konzentration von  $10^{-5}$  M untersucht. Pro Substanz wurden zwei Versuche mit dem Blut verschiedener Spender durchgeführt. Es wurde die Differenz der Aggregationsindices zwischen dem Ausgangswert der Kontrolllösung und den Werten mit der Substanzlösung errechnet. Diese Werte sind in der folgenden Tabelle aufgelistet.

Venoruton<sup>R</sup>, ein Gemisch aus verschiedenen O-( $\beta$ -Hydroxyethyl)rutosiden, soll die Tendenz der Erythrozyten-Aggregation

hemmen<sup>2)</sup>). In der obigen Versuchsanordnung bewirkt es bei einer vergleichbaren Konzentration von  $1.7 \times 10^{-5}$  M eine Änderung des Aggregationsindex lediglich um -0.4 Einheiten. Selbst bei einer Konzentration von  $1.7 \times 10^{-3}$  M beträgt die Änderung nur  $-3.9 \pm 0.9$ . Im Vergleich zu Venoruton<sup>R</sup> hemmen die genannten Substanzen die Erythrozyten-Aggregation deutlich stärker.

Literatur:

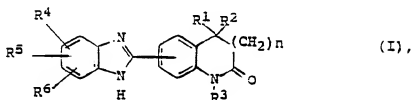
- 1) Kiesewetter, H. et al., Das Mini-Erythrozyten-Aggregometer: Ein neues Gerät zur schnellen Quantifizierung des Ausmaßes der Erythrozyten-Aggregation. Biomed. Technik 27 (1982), Heft 9, S. 209-213.
- 2) Schmid-Schönbein, H. et al., Effect of O-( $\beta$ -Hydroxyethyl)rutosides on the Microrheology of Human Blood under Defined Flow Conditions. VASA 4 (1975) 263-270.

Tabelle: Differenz der Aggregationsindices ( $A_2 - A_1$ )

Verbindung	$A_2 - A_1$
Bsp. 1	-8.3
Bsp. 2	-8.1
Bsp. 7	-7.8
Bsp. 8	-7.0
Bsp. 17	-8.2

Patentansprüche

## 1. Bicyclo-benzimidazole der Formel I



in welcher

R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl- oder eine C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkylgruppe bedeutet,

R<sup>2</sup> eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl- oder Cyangruppe, eine durch eine Hydroxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, Amino-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylamino- oder Hydrazinogruppe substituierte Carbonylgruppe bedeutet, oder R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen eine C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyliden- bzw. C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkylidengruppe darstellen, oder R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Spirocyclus bilden,

n gleich 0 oder 1 sein kann,

R<sup>3</sup> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl-, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-, Benzyl-, Carboxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyloxy-carbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl- oder Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-oxophosphinylmethylgruppe bedeutet,



$R^4, R^5, R^6$  gleich oder verschieden sein können und jeweils Wasserstoff, eine  $C_1$ - $C_7$ -Alkansulfonyloxy-, Trifluormethansulfonyloxy-,  $C_1$ - $C_7$ -Alkansulfonylamino-, Trifluormethansulfonylamino-,  $N$ - $C_1$ - $C_7$ -Alkyl- $C_1$ - $C_7$ -alkansulfonylamino-,  $N$ - $C_1$ - $C_7$ -Alkyltrifluormethansulfonylamino-, Phenylsulfonylamino-,  $C_1$ - $C_7$ -Alkylsulphenylmethyl-,  $C_1$ - $C_7$ -Alkylsulfinylmethyl- oder  $C_1$ - $C_7$ -Alkylsulfonylmethylgruppe, eine durch eine Hydroxy-,  $C_1$ - $C_7$ -Alkoxy-,  $C_1$ - $C_7$ -Alkyl-, Amino-,  $C_1$ - $C_7$ -Alkylamino- oder Di- $C_1$ - $C_7$ -alkylaminogruppe substituierte Carbonylgruppe, eine durch eine Amino-,  $C_1$ - $C_7$ -Alkylamino-, Di- $C_1$ - $C_7$ -alkylamino-, Morpholino-, Thiomorpholino-, Pyrrolidino-, Piperidino- oder Hexamethyleniminogruppe substituierte Sulfonylgruppe, eine  $C_1$ - $C_7$ -Alkylcarbonylamino-,  $C_1$ - $C_7$ -Alkylcarbonyloxy-, Aminocarbonylamino- oder  $C_1$ - $C_7$ -Alkylamino-carbonylamino- oder  $C_1$ - $C_7$ -Alkylmercapto-,  $C_1$ - $C_7$ -Alkylsulfinyl- oder  $C_1$ - $C_7$ -Alkylsulfonylgruppe, eine Nitro-, Amino-, Hydroxy-, Benzyloxy-,  $C_1$ - $C_7$ -Alkoxy-,  $C_1$ - $C_7$ -Alkyl-,  $C_2$ - $C_7$ - Alkenyl-,  $C_2$ - $C_7$ -Alkenyloxy-,  $C_2$ - $C_7$ -Alkinyloxy-, Cyan- $C_1$ - $C_7$ -alkoxy-, Carboxy- $C_1$ - $C_7$ -alkoxy-, Phenyl- $C_1$ - $C_7$ -alkoxy-,  $C_1$ - $C_7$ -Alkoxy-carbonyl- $C_1$ - $C_7$ -alkoxy-,  $C_1$ - $C_7$ -Alkylamino-, Di- $C_1$ - $C_7$ -alkylamino-, Trifluormethyl-, Cyano-, Halogen- oder Imidazolylgruppe sein können oder zwei orthoständige Substituenten  $R^4, R^5$  zusammen mit den C-Atomen, an die sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring mit 1-2 Heteroatomen wie Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel bilden,

wobei im Fall  $n=0$  der Benzimidazolring in 4-, 5-, 6-, oder 7-Stellung mit dem 2,3-Dihydroindol-2-on verknüpft sein kann, oder im Fall  $n=1$  die Verknüpfung in 5-, 7-, 8-Stellung oder, falls  $R^3$  kein Wasserstoffatom bedeutet, auch in 6-Stellung, mit dem 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-on erfolgt, oder deren physiologisch verträglichen Salze und optischen Isomere.

2. Bicyclobenzimidazole der Formel I gemäß Anspruch 1, wobei  $R^1$  oder  $R^2$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_1$ - $C_6$ -Alkylgruppe oder  $R^1$  und  $R^2$  zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen  $C_3$ - $C_7$ -Spirocyclus darstellen.

3. Bicyclobenzimidazole der Formel I gemäß Anspruch 1 oder 2, wobei n die Zahl 0 bedeutet,

$R^3$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_1$ - $C_8$ -Alkyl-,  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl-,  $C_2$ - $C_6$ -Alkynyl-,  $C_3$ - $C_7$ -Cydoalkyl-, Benzyl-, Carboxy- $C_1$ - $C_6$ -alkyl-,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy-carbonyl- $C_1$ - $C_6$ -alkyl- oder Di- $C_1$ - $C_6$ -alkyl-oxo-phosphinyl- $C_1$ - $C_6$ -alkylgruppe bedeutet,

wobei der Benzimidazolring in 4-, 5-, 6- oder 7-Stellung, insbesondere in 5- oder 6-Stellung mit dem 2,3-Dihydroindol-2-on verknüpft ist.

4. Bicyclobenzimidazole der Formel I gemäß Anspruch 1 oder 2, wobei n die Zahl 1 bedeutet, und

$R^3$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_1$ - $C_8$ -Alkyl-,  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl-,  $C_2$ - $C_6$ -Alkynyl-,  $C_3$ - $C_7$ -Cydoalkyl-, Benzyl-, Carboxy- $C_1$ - $C_6$ -alkyl-,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy-carbonyl- $C_1$ - $C_6$ -alkyl- oder Di- $C_1$ - $C_6$ -alkyl-oxo-phosphinyl- $C_1$ - $C_6$ -alkylgruppe bedeutet,

wobei der Benzimidazolring in 5-, 7- oder 8-Stellung, insbesondere in 7-Stellung mit dem 2,3-Dihydroindol-2-on verknüpft ist.

5. Bicyclobenzimidazole der Formel I gemäß Anspruch 1 oder 2, wobei n die Zahl 1 bedeutet, und

$R^3$  eine  $C_1$ - $C_8$ -Alkyl-,  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl-,  $C_2$ - $C_6$ -Alkynyl-,  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkyl-, Benzyl-, Carboxy- $C_1$ - $C_6$ -alkyl-,  $C_1$ - $C_6$ -

Alkoxy-carbonyl- $C_1-C_6$ -alkyl- oder Di- $C_1-C_6$ -alkyl-oxo-phosphinyl- $C_1-C_6$ -alkylgruppe bedeutet,

wobei der Benzimidazolring in 5-, 6-, 7- oder 8-Stellung, insbesondere in 6- oder 7-Stellung mit dem 2,3-Dihydro-indol-2-on verknüpft ist.

6. Bicyclobenzimidazole der Formel I gemäß einem der Ansprüche 1-5, dadurch gekennzeichnet, daß

$R^4$  Wasserstoff, eine Alkylsulfonyloxy, Trifluormethylsulfonyloxy-, Alkylsulphenylmethyl-, Alkylsulfinylmethyl-, Alkylsulfonylmethyl-, Alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, Trifluormethylsulfonylamino- oder N-Alkyl-trifluormethylsulfonylamino-Gruppe, eine durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylamino-Gruppe substituierte Carbonylgruppe oder eine durch eine Amino-, Dialkylamino- oder Morpholinogruppe substituierte Sulfonylgruppe, wobei jeder der vorstehend genannten Alkylteile bevorzugt 1-4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine Nitro-, Cyan- oder Alkylaminosulfonylgruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen, eine Alkylcarbonylamino-, Alkylsulfonyloxy-, Aminocarbonylamino- oder N-Alkylaminocarbonylamino-Gruppe, eine Alkylmercapto-, Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylgruppe, wobei jeder der vorgenannten Alkylteile bevorzugt 1-4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine Amino-, Hydroxy-, Benzyloxy-, Dialkylamino-, Alkyl-, Alkoxy-, Alkenyloxy- oder Alkinyloxy-Gruppe vorzugsweise mit 1-3 Kohlenstoffatomen, eine Phenyl- $C_1-C_4$ -alkoxy-, Cyan-methyloxy- oder Methoxycarbonylmethyloxy-Gruppe, die Trifluormethylgruppe, die 1-Imidazolylgruppe oder ein Halogenatom,

$R^5$  Wasserstoff, eine Hydroxygruppe, eine Alkylgruppe mit 1-3 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxy- oder Dialkylamino-Gruppe mit bevorzugt 1-4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen in jedem Alkylteil oder ein Halogenatom und

R<sup>6</sup> Wasserstoff oder eine Alkoxygruppe bedeutet, oder

zwei orthoständige Substituenten R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> einen heterocyclischen Ring darstellen, wobei dieser Ring ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Methylendioxybenzimidazol, Ethylendioxybenzimidazol und gegebenenfalls durch C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl ein- oder zweifach substituiertes 1,5-Dihydro-pyrrolo [2,3-f]benzimidazol-6-on.

7. Bicyclo-benzimidazole gemäß einem der Ansprüche 1-5, dadurch gekennzeichnet, daß

R<sup>4</sup> Wasserstoff, die Methansulfonyloxy-, Trifluormethansulfonyloxy-, Methansulfonylamino-, Trifluormethansulfonylamino-, Methansulfonylmethylamino-, Trifluormethansulfonylmethylamino-, Methylsulfinylmethyl-, Methylsulfonylmethyl-, Aminocarbonyl-, Aminosulfonyl-, Methylaminosulfonyl-, Dimethylaminosulfonyl-, Acetyl-amino-, Methylmercapto-, Methylsulfinyl-, Methylsulfonyl-, Hydroxy-, Allyoxy-, Methyl-, Methoxy-, Propargyloxy-, Cyanmethyloxy-, Methoxycarbonylmethyloxy-, Cyan-, Chlor-, Nitro-, Amino-, Dimethylamino-, Trifluormethyl- oder die 1-Imidazolylgruppe,

R<sup>5</sup> Wasserstoff, die Methyl-, Methoxy-, Hydroxy-, Dimethylaminogruppe oder Chlor bedeutet,

R<sup>6</sup> Wasserstoff oder die Methoxygruppe ist,

R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom oder die Methylgruppe darstellt und

R<sup>2</sup> die Methyl-, Ethyl- oder Isopropylgruppe bedeutet, oder R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen mit dem C-Atom, an das sie gebunden sind, einen Spirocyclopentylring darstellen,

R<sub>3</sub> das Wasserstoffatom, die Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutenyl-, Allyl-, Ethoxy-carbonyl- oder die Dimethyloxophosphinylmethylgruppe bedeutet.

8. Bicyclo-benzimidazole der Formel I gemäß einem der Ansprüche 1-7, ausgewählt aus der Gruppe der folgenden Verbindungen:

2-(4,4-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-oxo-7-chinolinyl)-benzimidazol,

2-(4,4-Dimethyl-1-ethyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-oxo-7-chinolinyl)-benzimidazol,

2-(3,3-Dimethyl-1-ethyl-2,3-dihydro-2-oxo-(1H)-6-indolyl)-benzimidazol,

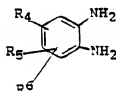
2-(3,3-Dimethyl-1-ethyl-2,3-dihydro-2-oxo-(1H)-6-indolyl)-benzimidazol,

2-(3,3-Dimethyl-2,3-dihydro-2-oxo-(1H)-6-indolyl)-5-chlorbenzimidazol oder

2-(3,3-Dimethyl-2,3-dihydro-2-oxo-(1H)-6-indolyl)-5-fluorbenzimidazol.

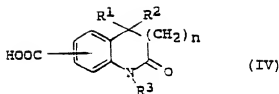
9. Verfahren zur Herstellung von Bicyclobenzimidazolen der Formel I gemäß einem der Ansprüche 1-8, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der Formel III



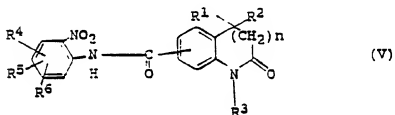
(III)

in der R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit bicyclischen Carbonsäuren der Formel IV



in der  $R^1$ - $R^3$  und  $n$  die oben angegebenen Bedeutungen haben, in Gegenwart von wasserentziehenden Mitteln nach an sich bekannten Methoden umgesetzt, oder

b) eine Verbindung der Formel V



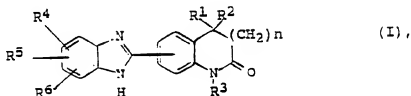
durch Reduktion gegebenenfalls in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels cyclisiert,

und gegebenenfalls so hergestellte Verbindungen der Formel I in andere Verbindungen der Formel I umwandelt.

10. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1-8 neben pharmakologisch üblichen Träger- oder Hilfsstoffen.

11. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß einem der Ansprüche 1-8 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheiten, bei denen eine Verminderung der Erythrozyten- oder Thrombozytenaggregation angezeigt ist.

## 12. Verwendung von Verbindungen der Formel I,



in welcher

$R^1$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl-,  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl- oder eine  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkylgruppe bedeutet,

$R^2$  eine  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl-,  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl- oder Cyangruppe, eine durch eine Hydroxy-,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl-,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy-, Amino-,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylamino-, Di- $C_1$ - $C_6$ -alkylamino- oder Hydrazinogruppe substituierte Carbonylgruppe bedeutet, oder  $R^1$  und  $R^2$  zusammen eine  $C_2$ - $C_6$ -Alkyliden- bzw.  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkylidengruppe darstellen, oder  $R^1$  und  $R^2$  zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen  $C_3$ - $C_7$ -Spirocyclus bilden,

$n$  gleich 0 oder 1 sein kann,

$R^3$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_1$ - $C_8$ -Alkyl-,  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl-,  $C_2$ - $C_6$ -Alkinyl-,  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkyl-, Benzyl-, Carboxy- $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyloxycarbonyl- $C_1$ - $C_6$ -alkyl- oder Di- $C_1$ - $C_6$ -alkyl-oxophosphinylmethylgruppe bedeutet,

$R^4, R^5, R^6$  gleich oder verschieden sein können und jeweils Wasserstoff, eine  $C_1$ - $C_7$ -Alkansulfonyloxy-, Trifluormethansulfonyloxy-,  $C_1$ - $C_7$ -Alkansulfonylamino-, Trifluormethansulfonylamino-, N- $C_1$ - $C_7$ -Alkyl- $C_1$ - $C_7$ -alkansulfonylamino-, N- $C_1$ - $C_7$ -Alkyltrifluormethansulfonylamino-, Phenylsulfonylamino-,  $C_1$ - $C_7$ -Alkylsulfonylmethyl-,  $C_1$ - $C_7$ -Alkylsulfinylmethyl- oder  $C_1$ - $C_7$ -Alkylsulfonylmethylgruppe,

eine durch eine Hydroxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkyl-, Amino-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkylamino- oder Di-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkylaminogruppe substituierte Carbonylgruppe, eine durch eine Amino-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkylamino-, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkylamino-, Morpholino-, Thio-morpholino-, Pyrrolidino-, Piperidino- oder Hexamethylen-aminogruppe substituierte Sulfonylgruppe, eine C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkylcarbonylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkylcarbonyloxy-, Amino-carbonylamino- oder C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkylaminocarbonylamino-gruppe, eine C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkylmercapto-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkylsulfinyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkylsulfonylgruppe, eine Nitro-, Amino-, Hydroxy-, Benzyloxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>- Alkenyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkenyloxy-, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkinyloxy-, Cyan-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkoxy-, Carboxy-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkoxy-, Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkoxy-carbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkylamino-, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkylamino-, Trifluormethyl-, Cyano-, Halogen- oder Imidazolylgruppe sein können oder zwei orthoständige Substituenten R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> zusammen mit den C-Atomen, an die sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring mit 1-2 Heteroatomen wie Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel bilden,

oder deren physiologisch verträglichen Salze und optischen Isomere,

zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheiten, bei denen eine Verminderung der Erythrozyten- oder Thrombozytenaggregation angezeigt ist.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP90/01663

<b>I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> (if several classification symbols apply, indicate all) *		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int.Cl. <sup>5</sup> : C07D 403/04, A61K 31/415, C07D 401/04, C07D 487/04		
<b>II. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum Documentation Searched *		
Classification System	Classification Symbols	
Int.Cl. <sup>5</sup> :	C07D 403/00, A61K 31/00, C07D 401/00, C07D 487/00	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the extent that such Documents are included in the Fields Searched *		
<b>III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT *</b>		
Category *	Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>	Relevant to Claim No. <sup>13</sup>
A	EP, A, 0268178 (DR. KARL THOMAE) 25 May 1988	
A	EP, A, 0290153 (PFIZER LTD) 9 November 1988 (cited in the application)	
<p>* Special categories of cited documents: <sup>10</sup></p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"Z" document member of the same patent family</p>		
<b>IV. CERTIFICATION</b>		
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report	
20 December 1990 (20.12.90)	1 March 1991 (01.03.91)	
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer	
European Patent Office		

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET

V. ☐ OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE <sup>1</sup>

This International search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2) (e) for the following reasons:

1. ☐ Claim numbers ..... because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

see annex

2. ☐ Claim numbers ..... because they relate to parts of the International application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claim numbers ..... because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of PCT Rule 6.4(a).

VI. ☐ OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING <sup>2</sup>

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International search report covers all searchable claims of the International application.
2. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International search report covers only those claims of the International application for which fees were paid, specifically claims:
3. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim numbers:
4. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the International Searching Authority did not invite payment of any additional fee.

## Remark on Protest:

- ☐ The additional search fees were accompanied by applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION From PCT/ISA/210 (Supplementary sheet)

The wording of the claims is not clear and concise (PCT Article 6) and contains such a large number of compounds that a comprehensive search could not be made owing to economic reasons (See Guidelines for Examination in the European Patent Office, Part B, Chapter III, 2 (Scope of the Search)).

The search is therefore restricted solely to those end products which are characterized by physical or chemical data, i.e. the substances of the examples.

# ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

PT/EP90/01663  
SA 40740

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.  
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on  
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 20/12/90

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-268178	25-05-88	DE-A-	3639466
		AU-A-	8129987
		JP-A-	63135385
EP-A-290153	09-11-88	JP-A-	63280078
		US-A-	4898872

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 90/01663

<b>I. KLASSEFIZKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS</b> (bei mehreren Klassifikationsymbolen sind alle anzugeben) <sup>6</sup> Nach der internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC Int.Cl. <sup>5</sup> C 07 D 403/04, A 61 K 31/415, C 07 D 401/04, C 07 D 487/04											
<b>II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE</b> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 20%;">           Klassifikationssystem         </div> <div style="width: 80%;">           Recherchierter Mindestprüfstoff<sup>7</sup>            Klassifikationsymbole         </div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 10px;"> <div style="width: 20%;">           Int.Cl.<sup>5</sup> </div> <div style="width: 80%;">           C 07 D 403/00, A 61 K 31/00, C 07 D 401/00,            C 07 D 487/00         </div> </div> <p style="font-size: small; text-align: center;">Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen<sup>8</sup></p>											
<b>III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN<sup>9</sup></b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;">Art*</th> <th style="width: 70%;">Kennzeichnung der Veröffentlichung<sup>11</sup>, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile<sup>12</sup></th> <th style="width: 20%;">Betr. Anspruch Nr.<sup>13</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">A</td> <td>EP, A, 0268178 (DR. KARL THOMAE) 25. Mai 1988 --</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">A</td> <td>EP, A, 0290153 (PFIZER LTD) 9. November 1988 in der Anmeldung erwähnt  -----</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			Art*	Kennzeichnung der Veröffentlichung <sup>11</sup> , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile <sup>12</sup>	Betr. Anspruch Nr. <sup>13</sup>	A	EP, A, 0268178 (DR. KARL THOMAE) 25. Mai 1988 --		A	EP, A, 0290153 (PFIZER LTD) 9. November 1988 in der Anmeldung erwähnt  -----	
Art*	Kennzeichnung der Veröffentlichung <sup>11</sup> , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile <sup>12</sup>	Betr. Anspruch Nr. <sup>13</sup>									
A	EP, A, 0268178 (DR. KARL THOMAE) 25. Mai 1988 --										
A	EP, A, 0290153 (PFIZER LTD) 9. November 1988 in der Anmeldung erwähnt  -----										
<div style="display: flex;"> <div style="width: 45%;"> <p><sup>10</sup> Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelsfrei erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> </div> <div style="width: 55%;"> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"&amp;" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p> </div> </div>											
<b>IV. BESCHEINIGUNG</b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px;">           Datum des Abschlusses der internationalen Recherche             20. Dezember 1990         </td> <td style="width: 50%; padding: 5px;">           Absendedatum des internationalen Recherchenberichts             1 MAR 1991         </td> </tr> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px;">           Internationale Recherchenbehörde             Europäisches Patentamt         </td> <td style="width: 50%; padding: 5px;">           Unterschrift des bevollmächtigten Beauftragten             MISS D. A. KOWALCZAK         </td> </tr> </table>			Datum des Abschlusses der internationalen Recherche  20. Dezember 1990	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts  1 MAR 1991	Internationale Recherchenbehörde  Europäisches Patentamt	Unterschrift des bevollmächtigten Beauftragten  MISS D. A. KOWALCZAK					
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche  20. Dezember 1990	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts  1 MAR 1991										
Internationale Recherchenbehörde  Europäisches Patentamt	Unterschrift des bevollmächtigten Beauftragten  MISS D. A. KOWALCZAK										

## WEITERE ANGABEN ZU BLATT 2

V. BEMERKUNGEN ZU DEN ANSPRÜCHEN, DIE SICH ALS NICHT RECHERCHIERBAR ERWIESEN HABEN<sup>1</sup>

Gemäß Artikel 17 Absatz 2 Buchstabe a sind bestimmte Ansprüche aus folgenden Gründen nicht Gegenstand der internationalen Recherche gewesen:

1. ☐ Ansprüche Nr. ...., weil sie sich auf Gegenstände beziehen, die zu recherchieren die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

Siehe Beiblatt

2. ☐ Ansprüche Nr. ...., weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich

3. ☐ Ansprüche Nr. ...., weil sie abhängige Ansprüche und nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) PCT abgefaßt sind.

VI. BEMERKUNGEN BEI MANGELNDER EINHEITLICHKEIT DER ERFINDUNG<sup>2</sup>

Die Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich der Internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
2. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich der internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren gezahlt worden sind, nämlich
3. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; sie ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:
4. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche eine Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde eine solche Gebühr nicht verlangt.

Bemerkung hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

## WEITERE ANGABEN von PCT/ISA/210 (Ergänzungsbogen)

Die Abfassung der Ansprüche ist nicht klar und knapp zu fassen (Artikel 6 PCT) und enthält eine so grosse Zahl Verbindungen, dass eine vollständige Recherche aus ökonomischen Gründen nicht möglich ist (Siehe Richtlinien für die Prüfung im Europäischen Patentamt, Teil B, Kapitel III, 2 (Umfang der Recherche)).

Die Recherche beschränkt sich deshalb ausschliesslich auf diejenigen Endprodukte die durch physikalische oder chemische Daten charakterisiert sind, d.h. die Beispielsubstanzen.

# ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

EP 9001663

SA 40740

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 05/02/91

Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A- 0268178	25-05-88	DE-A- 3639466	19-05-88
		AU-A- 8129987	19-05-88
		JP-A- 63135385	07-06-88
EP-A- 0290153	09-11-88	JP-A- 63280078	17-11-88
		US-A- 4898872	06-02-90

EPO FORM 1003

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82